VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

Journal of Natural Products
Vol. 47, No. 3, pp. 478-481, May-Jun 1984

ALCALOÏDES INDOLIQUES DE *STENOSOLEN HETEROPHYLLUS* TABERNAMINE ET ISOTABERNAMINE

CHRISTIANE KAN, AMÉLIA HENRIQUES, YVES JASOR, CHRISTIAN MORETTI, et HENRI PHILIPPE HUSSON*

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

ABSTRACT.—Seventeen known indole alkaloids have been isolated from *Stenosolen heterophyllus* (Apocynaceae). Spectral analyses (pmr, cmr, nmr and ms) and partial synthesis confirmed the previously proposed structure of tabernamine, a dimeric alkaloid of the voacamine type. Isotabernamine, an isomeric compound at position C-10, was formed beside tabernamine in the condensation of vobasinol and ibogamine.

Stenosolen heterophyllus (Vahl) Mgf (Apocynacées) (1) est un arbuste de 1 à 4m récolté à l'Ile de Cayenne en Guyane Française (2). Vingt-cinq alcaloïdes ont été isolés à partir des feuilles et des écorces de tronc. Huit d'entre eux représentent un nouveau type d'alcaloïdes indoliques dimères et ont fait l'objet d'une étude précédente (3). Quatorze monomères connus ont été isolés et identifiés sans ambiguité grâce à leurs propriétés spectrales et par comparaison directe quand cela a été possible: affinisine (4), vobasine (5), vallesamine (6), (−) apparicine ou péricalline (5, 7), olivacine (8), tétrahydro-3,14,4,19 olivacine ou janetine (9, 10), ibogamine (10), ibogaïne (11), coronaridine (12), voacangine (13), hydroxy-7 indolénine de la voacangine (14), pandoline (15), pandine (16), (+) voaphylline (17). Finalement, trois dimères connus de même type ont été identifiés: la voacamine (13), la descarbométhoxyvoacamine (18), et la tabernamine **3** (19, 20).

En l'absence d'échantillon témoin, l'identification de la tabernamine (**3**) a été faite, en particulier grâce à une étude détaillée des spectres de rmn de ^{1}H et de ^{13}C et à une hémisynthèse. Les spectres uv, ir et de sm de **3** sont en accord avec les données publiées pour la tabernamine (20).

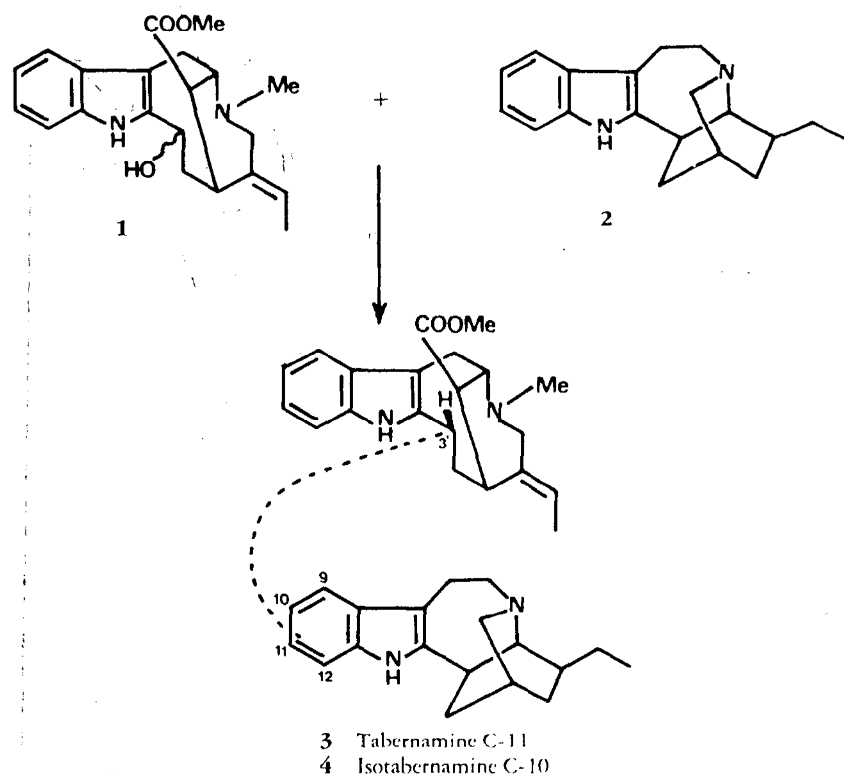
La tabernamine appartient à la série des dimères de type vobasinyl-3′ ibogane tels que la voacamine mais, à la différence de celle-ci, il n'y a pas de substituant méthoxyle sur la partie ibogane. Cette particularité a été rencontrée la première fois dans notre laboratoire dans le cas de la capuvosine (21) puis récemment pour les ervahanines A, B, et C (22).

La jonction en C-11 sur la partie ibogane de la tabernamine a été proposée par comparaison avec le produit d'hémisynthèse en supposant que la position C-11 était la plus réactive (20). Cependant nous avons montré au cours de l'hémisynthèse des ervahanines (22) qu'il se formait les deux isomères en C-10 et C-11, ce dernier étant majoritaire. De plus, l'existence de trois ervahanines naturelles isomères en C-10, C-11 et C-12 pose le problème de la certitude de la position de substitution de la tabernamine.

En reproduisant l'hémisynthèse de la tabernamine à partir du vobasinol (**1**) et de l'ibogamine (**2**) selon la technique décrite (20) nous avons pu séparer après plusieurs migrations en chromatographie sur plaque de silice deux composés **3** et **4** dans le rapport 7:3 (Schema 1).

Le composé **3** est identique au produit naturel isolé de *S. heterophyllus*.

L'analyse des spectres de rmn de ^{1}H à 400 MHz des composés **3** et **4** montre deux systèmes ABX différents pour la partie ibogane, traduisant une substitution en C-11 pour **3** et en C-10 pour **4** (Tableau 1). Ces interprétations ont été déduites d'expériences de découplage et par comparaison avec les spectres des méthyl-5 et méthyl-6 indoles (23). Le fait important est la constance de l'ordre des déplacements chimiques pour la série d'isomères analogues que nous avons déjà étudiée: capuvosine et isocapuvosine



3 Tabernamine C-11
4 Isotabernamine C-10

SCHEMA 1

(24), ervahanines (22). On note à partir des champs forts δ C-10 H ou C-11 H>C-12 H>C-9 H. La mesure de la constante de couplage de C-9 H (J ortho=8 Hz pour une substitution en C-11 et J méta=1,5 Hz pour une substitution en C-10) permet de connaître immédiatement la position de substitution.

La dihydro-19,20 tabernamine a été récemment isolée; la position d'attache en C-11 au niveau de la partie ibogane a été démontrée sur le dérivé N_1-CH_3 du produit naturel grâce à l'identification du proton en C-12 H par mesure d'un effet Overhauser nucléaire (25).

La position de substitution d'un dimère de type vobasinyl-3' corynane l'accédinisine (26) a été fixée en C-10 sur la base de l'examen du spectre de rmn de ^{1}H et d'une hémisynthèse univoque. La différence la plus sensible qui existe pour la réactivité entre l'ibogamine et la partie corynane de cet alcaloïde est la méthylation de l'atome

TABLEAU 1. Signaux des protons aromatiques dans les spectres de rmn du ^{1}H à 400 MHz de **3** et **4**

Tabernamine (**3**)				Isotabernamine (**4**)			
δ (ppm, $CDCl_3$)	Signal	Protons	*J* (Hz)	δ (ppm, $CDCl_3$)	Signal	Protons	*J* (Hz)
7,57	m	9'	—	7,65	s	NH	—
7,53	s	N*H*	—	7,58	m	9'	—
7,46	s	N*H*	—	7,50	s	NH	—
7,37	d	*9*	8	7,31	s él.	*9*	—
7,05	m	10', 11', 12'	—	7,15	d	*12*	8
7,00	s él.	*12*	—	7,07	m	10', 11', 12'	—
6,97	dd	*10*	8; 1,5	6,94	dd	*11*	8; 1,5

d'azote N_1; cette substitution peut-elle expliquer un changement de la position de substitution ? ces résultats sont également différents de ceux obtenus lors de la condensation conduisant à la N_1-CH_3 dihydro-19,20 tabernamine (25).

La mise en évidence de deux produits (substitution en C-11 ou C-10) et non d'un seul, comme cela était admis auparavant, lors de l'hémisynthèse de la tabernamine incite à la plus grande prudence pour la détermination des structures de ce type de dimères.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

EXTRACTION DES ALCALOIDES.—La plante séchée et réduite en poudre fine a été extraite après alcalinisation par NH_4OH par la méthode classique de Stass-Otto. Les rendements en alcaloïdes totaux sont 51 g/kg pour les écorces de tronc et 4 g/kg pour les feuilles.

SÉPARATION DES ALCALOIDES.—*Ecorces de tronc.*—Les alcaloïdes totaux donnent par cristallisation directe dans le MeOH l'olivacine (8% des alcaloïdes totaux). Les eaux-mères sont ensuite amenées à sec et le résidu repris par le mélange $CHCl_3$/MeOH (30:70) est filtré sur gel de Sephadex LH 20. Trois fractions sont éparées et traitées ensuite sur colonne d'alumine et finalement sur plaque épaisse de silice si nécessaire. Les rendements en alcaloïdes purs isolés sont les suivants (% des alcaloïdes totaux): voacamine (1), descarbométhoxyvoacamine (0,7), tabernamine (1,4), hydroxy-7 indolénine de la voacangine (0,4), péricalline (0,01), vobasine (**13**), affinisine (0,8), vallésamine (0,08), ibogamine (0,9), **ibogaïne (0,15)**, tétrahydro-3,14,4,19 olivacine (0,03), coronaridine (0,20).

Feuilles: Les alcaloïdes totaux extraits des feuilles sont purifiés de la même manière que ceux extraits des écorces de tronc. Les rendements en alcaloïdes purs isolés sont les suivants (% des alcaloïdes totaux): ervafoline (3) (3), ervafolidine (3) (0,6), hydroxy-19′ ervafolène (3) (1,5), hydroxy-19′ ervafoline (3) (1,1), hydroxy-19′ ervafolidine (3) (0,1), hydroxy-19′ épi-3 ervafoli ine (3) (2,4), ervafolne (3) (0,1), hydroxy-7 indolénine de la voacangine (1,2), pandine (2,8), voaphylline (1,3), voacangine (1,25), pandoline (1,1),

HEMI-SYNTHESE DE LA TABERNAMINE (**3**) ET DE L'ISOTABERNAMINE (**4**).—A 145 mg (0,4 mmole) de vobasinol et 145 mg (0,6 mmole) d'ibogamine (**2**), on ajoute, sous atmosphère d'azote, 5 ml de MeOH chlorhydrique (12%); le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 h.

La solution est ensuite concentrée à moitié, noyée dans l'eau, neutralisée par Na_2CO_3 et extraite par de Et_2O. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 et distillée à sec.

Le produit brut est purifié sur cce de silice ($CHCl_3$, saturé d'NH_3). On obtient 13 mg d'ibogamine de départ et 196 mg (Rdt 70%) d'un produit apparemment homogène en ccm, de même masse que la tabernamine ($M^{+\cdot}$ 616). De nouvelles chromatographies de ce produit sur couche de silice alcaline (Et_2O-hexane-MeOH, 75:25:5) permettent d'isoler deux produis par ordre de polarité croissante.

Tabernamine **3**: Amorphe; [α^{20}D: $-79°$ (c=1; $CHCl_3$); sm pics à *m/z* (intensité relative) 630 ($M+CH_3-H$, 2), 616 ($M^{+\cdot}$, 48), 436 (38), 424 (26), 422 (32), 420 (29), 305 (20), 194 (25), 183 (20), 182 (100), 181 (67), 180 (70), 149 (24), 136 (85), 135 (40) et 122 (89); uv λ max (EtOH) (log ϵ) 235 (4,48), 286 (4) et 295 (3,96) nm; ir (film) 1720 cm^{-1}; ^{1}H-rmn (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,45 (s, CO_2CH_3), 2,58 (s, N-CH_3).

Isotabernamine **4**: Amorphe; [α^{20}D $-87°$ (c=0,7; $CHCl_3$); sm pics à *m/z* (intensité relative) 630 ($M-CH_3-H$, 6), 616 ($M^{+\cdot}$, 96), 436 (40), 423 (32), 422 (40), 421 (60), 420 (20), 305 (18), 194 (22), 183 (32), 182 (100), 181 (28), 180 (44), 149 (20), 136 (72), 135 (40) et 122 (60); uv λ max (EtOH) (log ϵ) 232 (4,31), 290 (3,81) et 294 (3,79) nm; ir (film) 1720 cm^{-1}; ^{1}H-rmn (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,46 (s, CO_2CH_3), 2,61 (s, NCH_3).

REMERCIEMENTS

Nous remercions Monsieur S.K. Kan (Institut Fondamental d'Electronique d'Orsay) pour les spectres de rmn à 400 MHz.

RÉFÉRENCES ET NOTES

1. F. Markgraf, *Notizblatt (B. G. Museums, Berlin, Dahlen),* **14**, 122 (1938).
2. Cette espèce est aussi connue sous les noms de *Tabernaemontana heterophylla* (Vahl), *T. tenuiflora* (Müeller d'Argovie), *Peschiera heterophylla* (Miers), *P. diversifolia* (Miquel), et *P. tenuiflora* (Poppig). Des échantillons d'herbier sont déposés au Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris, sous le numéro C. Moretti 130.
3. A. Henriqués, C. Kan, A. Chiaroni, C. Riche, H. Husson, S.K. Kan, et M. Lounasmaa, *J. Org. Chem.*, **47**, 803 (1982) et références citées.

4. M.P. Cava, S.K. Talapatra, J.A. Weisbach, B. Douglas, R.F. Faffauf, et D. Ribeiro, *Chem. Ind.* (London), 1193 (1964).
5. U. Renner, D.A. Prins, A.L. Burlingame, et K. Biemann, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 2186 (1963).
6. A. Walser et C. Djerassi, *Helv. Chim. Acta*, **47**, 2072 (1964).
7. F. Heatley, A. Lalarukh, et R.T. Brown, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 919 (1980).
8. M.A. Ondetti et V. Delofeu, *Tetrahedron*, **15**, 160 (1961).
9. V. Schmutz et H. Wittwer, *Helv. Chim. Acta*, **43**, 793 (1960).
10. C. Gonzalès et S.C. Rodriguez, *Rev. Cubana Farm.*, **12**, 177 (1978), *Chem. Abstr.*, **90**, 540 (1979).
11. K. Biemann et M. Friedmann-Spiteller, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4805 (1961).
12. M. Gorman, N. Neuss, N.J. Cone, et J.A. Deyrup, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1142 (1960).
13. H. Budzikiewicz, C. Djerassi, F. Puisieux, F. Percheron, et J. Poisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1899 (1963).
14. D.W. Thomas et K. Biemann, *Tetrahedron*, **24**, 4223 (1968).
15. J. Le Men, G. Lukacs, L. Le Men-Olivier, J. Levy, et M.J. Hoizey, *Tetrahedron Lett.*, 483 (1974).
16. J. Le Men, M.J. Hoizey, G. Lukacs, L. Le Men-Olivier, et J. Levy, *Tetrahedron Lett.*, 3119 (1974).
17. N. Kunesch, B.C. Das, et J. Poisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2155 (1967).
18. D.W. Thomas et K. Biemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5447 (1965).
19. D.G.I. Kingston, B.B. Gerhart, et F. Ionescu, *Tetrahedron Lett.*, 649 (1976).
20. D.G.I. Kingston, B.B. Gerhart, F. Ionescu, M.R. Manguis, et S.M. Samy, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 249 (1978).
21. I. Chardon-Loriaux et H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, 1845 (1975).
22. X.Z. Feng, C. Kan, H. Husson, P. Potier, S.K. Kan, et M. Lounasmaa. *J. Nat. Prod.*, **44**, 670 (1981).
23. Y. Lallemand and T. Bernath, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4091 (1970).
24. H. Husson, I. Chardon-Loriaux, M. Andriantsiferana, et P. Potier, *J. Indian Chem. Soc.*, 1099 (1978).
25. M. Urrea, A. Ahond, A.-M. Bui et P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **II**, 147, 1981.

Received 16 June 1983